

# Contribution à l'étude <sup>300</sup> du traitement par les sulfamides des méningites traumatiques

THESE  
pour le Doctorat de l'Université  
(Mention Médecine)

*Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1942*

PAR

**Eljasz CHISZYN**

**MEMBRES DU JURY..**

MM. MIGINIAC, *Président.*

MOREL, L.

FABRE, P.

DIEULAFE

GADRAT, *Suppléant.*

**Assesseurs**

IMPRIMERIE TOULOUSAIN (LION RAOUL)

2, RUE ROMIGUIÈRES, 2

1942



**Contribution à l'étude  
du traitement par les sulfamides des  
méningites traumatiques**



UNIVERSITÉ DE TOULOUSE  
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1942

N° 193

# Contribution à l'étude du traitement par les sulfamides des méningites traumatiques

THESE  
pour le Doctorat de l'Université  
( Mention Médecine )

*Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1942*

PAR

Eljasz CHISZYN

|                   |   |                                 |   |                   |
|-------------------|---|---------------------------------|---|-------------------|
| MEMBRES DU JURY.. | { | MM. MIGINIAC, <i>Président.</i> | } | <i>Assesseurs</i> |
|                   |   | MOREL, L.                       |   |                   |
|                   |   | FABRE, P.                       |   |                   |
|                   |   | DIEULAFE                        |   |                   |
|                   |   | GADRAT, <i>Suppléant.</i>       |   |                   |

IMPRIMERIE TOULOUSAIN (LION RAOUL)  
2, RUE ROMIGUIÈRES, 2

1942

# UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

## FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

### TABLEAU DU PERSONNEL

MM.  
 Doyen. . . . . GORSE.  
 Assesseur. . . . . GARIPUY.  
 Doyen honoraire. . . . . BARDIER.

Professeurs honoraires. . . . .  
 MM.  
 MARIE.  
 MOREL.  
 BEZY.  
 TAPIE (Jh).  
 ESCAT.  
 RISPAL.  
 SOREL (E.).  
 MOOD.  
 MERIEL (E.).  
 CAUBET.  
 RIBAUT.  
 DAMBRIN.  
 MAURIN.

### PROFESSEURS

MM.  
 Anatomie. . . . . CLERMONT.  
 Histologie et embryologie. . . . . ARGAUD.  
 Pathologie interne. . . . . SERR.  
 Hygiène et Médecine préventive. . . . . LAFFORQUE.  
 Clinique médicale. . . . . DALOUS.  
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie. . . . . TAPIE (J.).  
 Clinique chirurgicale et gynécologique. . . . . N...  
 Clinique médicale infantile et puericulture. . . . . LEFEBVRE.  
 Clinique de neurologie et de psychiatrie. . . . . SOREL (R)  
 Clinique ophtalmologique. . . . . RISER.  
 Physique biologique et médicale. . . . . GORSE.  
 Chimie et Toxicologie. . . . . RUGNARD.  
 N...

MM.  
 Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . . ROQUES.  
 Pharmacie. . . . . CAUJOLLE.  
 Matière médicale. . . . . N...  
 Clinique obstétricale. . . . . GARIPUY.  
 Physiologie. . . . .  
 Clinique chirurgicale et du Cancer. . . . . MIGINIAC.  
 Clinique des maladies des voies urinaires. . . . . N...  
 Pharmacodynamie. . . . . N...  
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . . NANTA.  
 Anatomie médico-chirurgicale. . . . . N...  
 Pathologie chirurgicale. . . . . N...  
 Anatomie pathologique et pathologie générale. . . . . SENDRAIL.  
 Histoire naturelle. . . . . DELAS.

### COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.  
 Cours d'obstétrique aux élèves sage-femmes. . . . . GARIPUY.  
 Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaire aux élèves sages-femmes. . . . . GUILHEM.  
 Chimie pathologique. . . . . VINCENT.  
 Chimie biologique. . . . . VINCENT.  
 Chimie minérale. . . . . VALDIGUIE (P).  
 Stomatologie. . . . . CADENAT.  
 Physique Pharmaceutique. . . . . BUGNARD.  
 Dermatologie et syphillographie. . . . . BOUNHOURE.  
 Législation pharmaceutique. . . . . ROUSSET.  
 Oto-rhino-laryngologie. . . . . CALVET.

MM.  
 Bactériologie. . . . . ANDRIEU.  
 Microbiologie. . . . . BOUISSET.  
 Clinique de la Tuberculose. . . . . MOREL (L.).  
 Anatomie. . . . . THOMAS.  
 Pharmacie. . . . . LAZORTHES.  
 Botanique et Cryptogamie. . . . . CAUJOLLE.  
 Chimie analytique. . . . . M<sup>lle</sup> MATHOU.  
 Médecine expérimentale. . . . . BLANC.  
 Pathologie chirurgicale. . . . . GADRAT.  
 Chimie organique. . . . . DAMBRIN (L.).  
 Hydrologie et géologie. . . . . CAUJOLLE.  
 Matière médicale et toxicologie. . . . . ASTRE.  
 VINCENT.

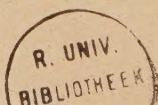
### AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.  
 Histologie. . . . . CALVET.  
 Physiologie. . . . . BAISSET.  
 Médecine. . . . . MOREL (L.).  
 . . . . . ANDRIEU.  
 . . . . . MERIEL (P.).  
 . . . . . PLANQUES.  
 . . . . . FABRE (J.).  
 . . . . . GADRAT. Ch. de f.

MM.  
 Chirurgie. . . . . BOULARAN.  
 . . . . . FABRE (P.).  
 . . . . . VIRENQUE.  
 . . . . . DAMBRIN (L.) Ch. de f.  
 . . . . . DIEULAFA Ch. de f.  
 . . . . . GUILHEM.  
 . . . . . CALMETTES.  
 . . . . . VINCENT.  
 . . . . . DUBOST.  
 . . . . . VALDIGUIE (P.)  
 . . . . . Ch. de f.

Secrétaire de la Faculté. . . . . M. DUCROS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.  
 (Délibération en date du 12 mai 1891.)



A MON PERE, A MA MERE

Qu'ils trouvent ici un faible témoignage de mon amour filial.

A MES SŒURS ET BELLES-SŒURS

A MES FRERES ET BEAUX-FRERES

A TOUS LES MIENS

*MEIS ET AMICIS*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GABRIEL MIGINIAC

*Professeur de Clinique Chirurgicale et de Cancérologie*  
*Chevalier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, puisse-t-il trouver dans ce travail qu'il nous a inspiré le témoignage de notre reconnaissance et de notre admiration.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. MOREL

*Professeur agrégé à la Faculté*

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. FABRE

*Professeur agrégé à la Faculté*

MONSIEUR LE DOCTEUR DIEULAFE

*Chargé de fonctions à la Faculté*

MONSIEUR LE DOCTEUR GADRAT

*Chargé de fonctions à la Faculté*

A MES MAITRES DE LA FACULTE  
ET DES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBE  
*In memoriam*

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRENET

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERDINAND BESANÇON

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. LENORMANT

MONSIEUR LE DOCTEUR RIVET  
*Médecin des Hôpitaux*

MONSIEUR LE DOCTEUR WEISSENBACH  
*Médecin des Hôpitaux*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GARIPUY

*Professeur de la Clinique Obstétricale  
Chevalier de la Légion d'Honneur*

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAUCHER,

*Professeur à la Faculté des Lettres  
de l'Université de Toulouse*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TAPIE

*Professeur de Clinique Médicale  
Médecin des Hôpitaux  
Officier de la Légion d'Honneur*

A MONSIEUR LE DOCTEUR RIGAUD

*Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux*

A MONSIEUR LE DOCTEUR SALVY

*Chef de Clinique à la Faculté*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. BAUDET

*Chef de Clinique à la Faculté*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE PINEL

*Interne des Hôpitaux de Toulouse*

Qui nous ont aidé dans la réalisation de ce travail, qu'ils trouvent ici l'expression de notre reconnaissance et de notre gratitude.

A MONSIEUR ET MADAME RAOUL MOUDENC

Ma grande reconnaissance.

A MONSIEUR ET MADAME PAUL MORET

Ma profonde gratitude.

A MONSIEUR ET MADAME A. BERMAN ET LEUR FILS.

Bien cordialement.

## Avant-Propos

---

Dans cette thèse, dont le sujet nous a été suggéré par M. le Professeur MIGINIAC, à propos d'une observation recueillie dans le Service de Clinique Chirurgicale, nous nous sommes inspirés de l'idée directrice suivante :

1° Avoir toujours présente à l'esprit la haute gravité de l'affection, gravité telle qu'encore en 1932, URECH déclarait : « La méningite post-traumatique est pratiquement toujours mortelle ».

2° Préciser l'assaillant : genre, virulence, etc.. du microbe (dans les cas de méningites septiques nous verrons au cours de l'exposé que certains auteurs se refusent de croire à l'existence d'une méningite aseptique) et d'une façon plus générale l'étiologie :

— traumatisme qui apporte directement ou indirectement, immédiatement ou médiatement l'agent infectieux, ou

— qui a créé un état pathologique mais aseptique.

Tout ceci dans le seul but de connaître aussi exactement que possible la gravité de chaque cas dans l'échelle de la gravité générale des méningites traumatiques, c'est-à-dire le pronostic, qui, par voie de conséquence, exigera un effort correspondant à fournir de la part de l'arsenal thérapeutique pour juguler l'infection.

3° Puis, instruits de ces notions, d'exploiter au mieux les propriétés pharmacodynamiques des produits pharmaceutiques actuellement connus.

La science humaine, en général, et dans le cas qui nous intéresse plus particulièrement la science médicale, progressant constamment, nous regrettons infiniment de ne pouvoir utiliser ici les acquisitions des autres pays dans le domaine thérapeutique.

En effet, à cause des événements mondiaux, nous sommes malheureusement totalement privés de renseignements et d'expériences qui nous seraient fort précieux.

Et c'est pour cela que nous nous basons dans ce travail sur les données jusqu'ici connues et les recherches scientifiques accomplies dernièrement en France, recherches dont la valeur a toujours eu une renommée mondiale.

---

## Introduction

---

Si la méningite traumatique est un état pathologique, précisé et connu des médecins déjà depuis bien longtemps, la thérapeutique sulfamidée, elle, n'en est encore qu'à ses débuts.

En effet, il y a à peine sept ans et demi qu'DOMAGK, en février 1935, a communiqué l'action antistreptococcique de la sulfamido-chrysoïdine (corps azoïque colorant) chez l'animal. Le premier emploi d'une molécule sulfamidée en thérapeutique humaine remonte à 1933 et 1934, quand FOERSTER, GRUTZ et VEIL utilisaient ce corps en clinique dans quelques cas isolés.

Depuis, de vastes travaux scientifiques, des expériences à grande échelle dans divers laboratoires ont été accomplis, une abondante littérature médicale les accompagne.

Est-il étonnant que ces fameux sulfamides aient tant préoccupé les biologistes et cliniciens les plus éminents, aient fait couler tant d'encre? Si on réfléchit un instant la réponse sera négative et voilà pourquoi :

Le rôle du médecin est de guérir les affections de chaque malade. Nous opposons à chaque maladie une thérapeutique qui nous semble la plus adéquate, ayant le plus de chances de réussir. Mais nous médecins, nous savons fort bien, que dans bien des cas

nous sommes presque totalement désarmés et dans les cas où nous sommes en mesure de maîtriser le mal, la guérison obtenue n'est pas toujours complète (*ad integrum*) ou n'est pas prompte.

C'est pour cela que nous sommes toujours, depuis bien des siècles à la recherche de remèdes qui soient efficaces et qui le soient dans tous les cas, ce qui reviendrait à dire que quelle que soit l'affection, la thérapeutique rendrait tout pronostic bénin.

Nos grands maîtres nous enseignent toujours et avec raison que si nous avons plusieurs médicaments c'est parce qu'aucun n'est certainement efficace.

Les sulfamides, eux, comptent dans ce court laps de temps à leur actif peut-être des centaines de milliers de guérisons rapides et sûres, des milliers de vies sauvées et arrachées à la mort.

Rien d'étonnant par conséquent qu'un tel produit, en mesure de renforcer considérablement notre arsenal thérapeutique, préoccupe et intéresse au plus haut degré les médecins du monde entier.

Dans l'étude des sulfamides un grand pas en avant a été fait grâce aux travaux de M. et M<sup>me</sup> TREFOUËL, MM. NITTI et BOVET, effectués en novembre 1935 dans le laboratoire de M. FOURNEAU. Ils constatèrent que dans le corps azoïque seule une partie de la molécule est essentiellement active : le p. amino-benzène-sulfamide (1162 F), corps qui a été déjà mentionné en 1908 par GELMO, mais qui n'avait jamais fait l'objet des recherches expérimentales en clinique.

Plus tard sa polyvalence a été prouvée expérimentalement et cliniquement.

Dans cette thèse nous traiterons brièvement :

1. — L'ÉTIOLOGIE.

2. — LA PATHOGÉNIE. (Nous omettrons intentionnellement l'étude anatomo-pathologique et clinique pour nous étendre longuement sur la partie essentielle du sujet) :

3. — LA THÉRAPEUTIQUE SULFAMIDÉE :

I. Les sulfamides couramment employés dans les méningites traumatiques;

- II. Leur mécanisme intime d'action;
  - III. La voie et mode d'introduction;
  - IV. Les constatations cliniques;
  - V. Conduite à tenir devant les traumatismes  
craniaux-cérébraux et syndrome méningé.
    - a) Traitement prophylactique;
    - b) Traitement curatif.
      - 1° Traitement général sulfamidé;
      - 2° Traitement local : — chirurgical  
plus — sulfamidé.
  - VI. Les incidents et accidents.
  - VII. Pronostic.
  - VIII. Observations.
  - IX. Conclusion.
  - X. Bibliographie.
-

## Étiologie des méningites post-traumatiques

---

On distingue :

a) Les méningites septiques dues à des germes très divers comme : le streptocoque hémolytique, viridans, le staphylocoque doré, rarement le blanc, le pneumocoque, le pneumobacille de Friedländer, le méningocoque.

b) Les méningites aseptiques, puriformes et dont le pronostic est bien moins grave.

Certains auteurs se refusent de croire à la possibilité d'une méningite aseptique. Ils expliquent ces cas :

1° Par l'action des traitements préventifs qui feraient disparaître le microbe avant la P. L. et l'examen bactériologique consécutif.

Notre observation en constitue un exemple saisissant.

L'observation de MM. André BLOCH et HOFFMAN et la communication à l'Académie de Chirurgie de M. LOMBARD et M<sup>me</sup> Simone MONDZAIN-LEMAIRE semblent confirmer cette opinion.

2° Par le retard apporté dans l'examen du L. C. R., retard qui permettrait la mort du microbe ou par d'autres causes qui supprimeraient la vitalité des germes et causeraient leur dissolution. C'est ainsi que MM. WERTHEIMER et HUTINEL dans une de leurs observations de méningite traumatique traitée par les sulfamides, qu'ils ont publiée dans le *Lyon Chirur-*

cal de 1939-40, expriment l'opinion suivante : « Malgré les examens de laboratoire négatifs ils ne croient pas que le malade ait présenté une méningite puriforme aseptique. En effet, l'hypoglycorachie, l'apparition ultérieure d'une phlébite grave sont plutôt en faveur d'une étiologie infectieuse. Ils pensent que le L. C. R. ayant été transporté pendant le froid excessif de cet hiver, des méningocoques particulièrement fragiles aient pu disparaître ».

Les auteurs de ce camp appuient leur point de vue par des arguments tels que :

— L'évolution de l'état pathologique aseptique est analogue, mais moins intense que celle de la méningite septique.

— Il ne s'agit que d'un état septique mais atténué (peut-être y a-t-il un très petit nombre des microbes qui échappe malgré la centrifugation à l'observation microscopique ou bien des microbes de faible virulence).

— Ceci expliquerait leur pronostic plus favorable. Mais voici une observation de MM. les Docteurs COURTY et EUJALBERT où le traitement préventif ainsi que d'autres causes pouvant tuer le microbe ne sauraient être soupçonnés; néanmoins l'examen bactériologique du L. C. R. avant l'institution du traitement s'est montré stérile.

Que conclure de cette discussion ?

En s'inspirant d'un sentiment d'impartialité il est difficile de se prononcer dans un sens ou dans l'autre, vu surtout le nombre relativement petit des observations de méningites aseptiques publiées. Une notion pratique qui s'en dégage et qui est de la plus haute importance, notion sur laquelle les deux camps d'ailleurs sont d'accord : les méningites dites aseptiques comportent un pronostic beaucoup plus favorable que les méningites septiques.

#### *Causes efficientes :*

a) Méningite post-traumatique de la voûte :

1° *Sans fracture* (exceptionnel) à la suite des plaies du crâne, l'infection se propageant alors soit par voie

vasculaire soit par contiguité en gagnant de proche en proche, le périoste, l'os et enfin les méninges.

2° *Fractures ouvertes* (c'est l'immense majorité des cas).

— Soit précoces : infection directe par l'agent du traumatisme;

— Soit tardives : par propagation vers les méninges de l'infection du foyer de fracture, ou hernie encéphalique, toujours infectieuse.

b) Méningites post-traumatiques de la base (beaucoup plus rares) surtout dues aux fractures de l'étage antérieur (ethmoïde).

c) Méningites post-opératoires portant sur la mastoïde, l'ethmoïde, l'orbite et divers sinus craniens.

#### *Causes favorisantes :*

a) Hématomes intracrâniens méconnus, donc non opérés;

b) Foyer de contusion cérébrale, qui favorise « le développement d'une infection qui, sans eux, aurait pu rester latente ».

Au point de vue bactériologique on trouve dans le L. C. R. dans un ordre de fréquence régressive : streptocoque hémolytique, viridans, staphylocoque, pneumocoque, plus rarement le pneumobacille de Friedländer, méningocoques et peut-être bien d'autres microbes, toutes les observations n'ayant pas été publiées et surtout l'examen bactériologique du L. C. R. n'ayant pas toujours été effectué.

---

## Pathogénie

---

Ce chapitre n'intéresse que les méningites aseptiques, l'étiologie des méningites septiques étant évidente.

Voilà les hypothèses exposées par M. OUDARD :

1° Action toxique d'un foyer de contusion cérébrale.

L'objection à faire est : qu'il existe des méningites aseptiques sans contusion cérébrale et que la contusion cérébrale est fréquente alors que la méningite aseptique est très rare.

2° Résorption d'un épanchement hémorragique cérébro-méningé.

Mais alors comment expliquer que le liquide de la ponction lombaire ne soit pas sanglant dans la majorité des cas de méningites post-traumatiques, l'examen cytologique étant d'ailleurs bien différent dans les deux cas.

3° Forme spéciale atténuée de méningite bactérienne.

Les examens bactériologiques, les cultures, les examens cytologiques ne permettent pas de soutenir cette hypothèse.

4° Enfin il est plus vraisemblable d'admettre que les méningites aseptiques traduisent une réaction méningée à un foyer localisé d'infection cérébrale ou juxtacérébrale.

Comme nous le voyons il est encore bien difficile de trancher nettement la question de pathogénie avec

les moyens d'investigations dont nous disposons actuellement.

La pathogénie en général, a cet intérêt que lorsqu'elle est précisée, elle nous sert de base et nous oriente vers une thérapeutique logique et qui en principe doit être efficace.

Mais dans notre cas particulier l'inconvénient qui résulte du fait que la pathogénie n'est pas assez éclaircie n'est pas grand, vu que la sulfamidothérapie à condition d'être correctement appliquée agit parfaitement bien.

Tout se ramène à ceci :

Peu nous importe quelle est la cause intime de cette « complication redoutable des traumatismes craniens » si nous avons un remède efficace dans tous les cas.

---

## Les sulfamides habituellement employés dans les méningites traumatiques

---

a) Parmi les colorants azoïques, il faut retenir :

1° Le *Rubiazol* : carboxy-sulfamido-chrysoïdine, spécialisé vers novembre 1936. Administré par voie buccale, comprimés de 0,20 gr.

2° Le *Rubiazol soluble* : solution à 5 % du sel de soude du produit buccal.

— Utilisé par voie I. M., ampoules de 5 cc.

— Rarement par voie I. V. convenablement dilué et très lentement injecté.

— Voie I. R. : Très rarement employé.

Ces produits agissent surtout contre le streptocoque, accessoirement contre le staphylocoque et le colibacille.

Action neurotrope évidente, comme tous les colorants azoïques. Moins toxique que le 1162 F par voie sous-occipitale. Par les autres voies c'est le contraire pour certains auteurs.

b) La sulfamide, nom destiné à désigner le p. amino-benzène-sulfamide, connu aussi sous le nom de 1162 F.

3° *Septoplax* : spécialisé en mai 1937. Administré par voie buccale; comprimés de 0,50 gr.

4° *Septoplax injectable*, solution à 0,85 %. C'est avec la soluseptazine le produit le plus souvent administré par voie I. R. 10 à 25 cc. en une fois.

Le grand avantage du 1162 est d'être polyvalent. Il est un peu plus toxique que le Rubiazol.

Pour M. Ch. LENORMANT, le 1162 F en application locale a parmi tous les produits utilisés une supériorité indiscutable en efficacité et innocuité pour les tissus. Par voie buccale le 1162 F et le dagénan ont été également utilisés avec des résultats analogues.

Pour MM. MAY, DÉLAUNAY, GÉNÉVRIER et PRUNET le 1162 F permettrait d'obtenir des concentrations de sulmadides dans le L. C. R. plus élevées et plus régulières qu'avec les autres sulfamides.

c) Dérivés blancs de la sulfamide :

I. — Substitution sur l'amine :

5° *Septazine* 46 R. P., spécialisée en avril 1936; administrée par voie buccale; comprimés à 0.50 gr.

6° *La soluseptazine* 40 R. P., spécialisée en mars 1937. Solution de sel sodique à 6 %.

Administrée par voie I. M.

Administrée par voie I. V.; injectée lentement, elle ne donne lieu à aucun incident.

Par voie I. R., très employée.

L'activité de ces produits est sensiblement égale à celle du p. amino-benzène-sulfamide (1162 F). Grâce à leur faible toxicité ils sont parfaitement tolérés dans la majorité des cas.

Même le nourrisson, le vieillard, la femme enceinte supportent toujours la médication.

En tête de leurs indications viennent les infections à streptocoques. Ils ont aussi une action anticolibacillaire.

En outre la soluseptazine est souvent associée en injection au traitement général par le 693 ou 1162 F (HANNAH et HOLSON; H.-E. ROBINSON).

C'est le cas dans notre observation, traitement conduit par M. le Professeur MIGINIAC, MM. BAUDET et PINEL. C'est aussi le cas de l'observation de MM. les Docteurs COURTY et EUJALBERT, service de M. le Professeur BOULARAN, que nous publions dans cette thèse.

Ces exemples sont une magnifique confirmation de

l'efficacité de la sulfamidothérapie dans les complications cérébro-méningées, jugées encore tout dernièrement comme fatales.

L'association soluseptazine en I. R. et dagénan per os et en I. M. s'est avérée très heureuse.

## II. — Substitution sur le groupe sulfamidé :

7° *Dagénan* 693 : spécialisé au début de 1938. Administré par voie buccale; comprimés à 0,50 gr.

8° *Soludagénan* : sel de soude du précédent. La solution usuelle est à 33,3 %.

Administré en I. V. mais surtout en I. M. *profonde*.

*La voie intrarachidienne est interdite au soludagénan même dilué, vu les troubles nerveux qu'il provoque.* Nous en reparlerons.

M. AUBRY et d'autres auteurs font objection à cette voie pour une autre raison :

Le soludagénan et le septoplix favorisent les adhérences et en tout cas troublent le mécanisme du L. C. R.

Il est d'autant moins utile d'emprunter cette voie qu'il n'existe pas pour le 693 de barrière méningée.

Quant à leur toxicité nous en parlerons à propos des incidents.

Leur activité est particulièrement évidente contre le pneumocoque, le gonocoque et le méningocoque.

Vu sa très grande solubilité on peut introduire dans l'organisme, sous un petit volume, des quantités très importantes du produit actif.

9° *Le Thiazomide* 2090 R. P. où le noyau thiazol tient la place de la pyridine du dagénan; spécialisé en 1939.

Ce produit ressemble en tous points au dagénan. Son intérêt clinique réside dans la remarquable tolérance par l'organisme, principale qualité de cette série.

Le thiazomide est donc le médicament à utiliser chez les intolérants au dagénan ou lorsqu'on craint des troubles digestifs.

Nous omettons intentionnellement tant d'autres

produits sulfamidés, sulfonés ou sulfoxydés, car ils ne sont pas employés en pratique, du moins en France.

Tous ces composés diffusent facilement dans l'organisme ce qu'explique partiellement la rapidité de leur action.

A la suite des recherches entreprises par l'école française on a constaté que la fonction azoïque n'est pas indispensable dans l'action bactériostatique des sulfamides, c'est ainsi que sauf pour le Rubiazol, la partie colorante de la molécule a été éliminée et les corps actuellement employés en sont dépourvus.

Un fait inédit en chimiothérapie caractérise cette thérapeutique, à savoir l'écart considérable entre la dose active et la dose toxique; le rapport C/T est petit.

---

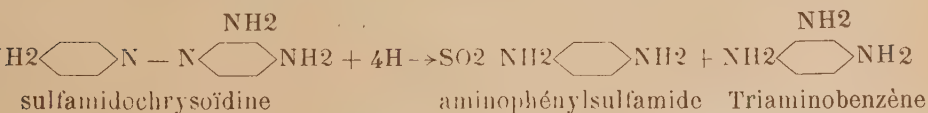
## Le mécanisme d'action des sulfamides

---

Nous abordons ici un problème qui préoccupe le plus les expérimentateurs à l'heure actuelle. Il ne s'agit pas seulement de satisfaire la curiosité avide des savants, l'enjeu est beaucoup plus grand. En effet, supposons un instant que nous connaissions le mécanisme intime d'action des sulfamides : mais alors tant de possibilités seraient à envisager. Il est fort probable que nous pourrions à ce moment-là fabriquer des corps plus puissants encore. Nous pourrions obtenir des résultats bien plus rapides, en un mot bouleverser toute la thérapeutique existante et rendre le pronostic toujours bénin.

Nous passerons en revue toutes les hypothèses émises jusqu'ici en nous étendant spécialement sur la plus récente : « le phénomène de Woods ».

— Hypothèse de M. FOURNEAU et de ses collaborateurs sur la sulfamidochrysoïdine (azoïque) : Ce corps introduit dans l'organisme après réduction, se coupe au niveau de la double liaison des azotes et libère le P. Aminophénysulfamide (1162 F) seul actif ou principal support de l'activité des produits. Elle remonte à 1935.



Nombreux sont les arguments qui plaident en faveur de cette hypothèse; cependant des critiques lui ont été adressées (DOMAGK, GLEY et GIRARD). Néanmoins l'hypothèse que le 1162 F est la partie essentielle dans la sulfamidochrysoïdine est en général admise.

« Ceci ne veut pas dire qu'il ne puisse pas y avoir de molécule active en dehors du 1162 F. L'amine aromatique par exemple pourrait être remplacée par un groupe nitro  $\text{NH}_2$ , la sulfamide  $\text{SO}_2 \text{NH}_2$  par  $\text{SO}_2$ ,  $\text{SO}$ ,  $\text{S}$  et même il est des molécules non soufrées, actives. »

Vu qu'on ne peut pas admettre que des composés organiques soufrés, dont le 1162 F est considéré comme type des sulfamides soient des antiseptiques immédiats et directs, on s'est mis à la recherche d'autres hypothèses.

M. Pierre DUREL, encore en 1940, s'est gardé de prendre position nette en faveur de l'une d'elles et ne fait que les exposer; nous pouvons donc nous douter que le problème est bien complexe.

1° Stimulation des forces de défense normales. La période de latence (2 heures environ) mise par les sulfamides avant d'agir a été ainsi expliquée. Opinion de MM. JEANNENEY et CASTANET, 1939.

2° Affaiblissement de la vitalité du germe, détruit secondairement par les forces de défense normales de l'organisme (entre autres DOMAGK) :

#### I. — *Affaiblissement du pouvoir capsulogénique.*

Pour M. LEVADITI, le composé sulfamidé, en dehors de son action anti endo et exotoxique, affirmée par cet auteur sensibilise les germes à l'action de l'organisme en gênant la capsulation. Ils deviennent ainsi plus facilement attaquables par la phagocytose et l'action virulicide des humeurs. Le temps « d'incubation » nécessaire à l'action des médicaments trouvera ainsi son explication.

## II. — Gène apportée à la croissance des germes.

Elle est expliquée de deux façons :

— LONG, BLISSET et FEINSTRONE en 1939, L. K. WOLFF pensent que ce phénomène est dû au fait que les sulfamides empêchent les germes d'utiliser pour leur croissance le milieu protéinique.

— R. MELLON croit à une action anticatalytique des sulfamides : le  $H_2O_2$  formé dans les cultures microbiennes, nocif pour les germes, est normalement détruit par catalyse. Dans la chimiothérapie, en occurrence, cette action catalytique serait supprimée ou contrecarrée.

3° Transformation en une substance directement bactéricide.

M. R. E. MEYER pense que le temps de latence correspond à l'oxydation du produit chimique qui se transforme en un corps X directement et immédiatement actif *in vivo*. Ce corps serait l'hydroxylamine (1). Ce corps ne peut pas être utilisé en clinique vu sa toxicité. D'autre part on n'est pas arrivé jusqu'ici à constater sa présence dans l'organisme humain.

Sans prendre parti, M. DUREL accueille avec sympathie cette théorie, suivant laquelle des réactions d'oxydo-réduction sont capables de transformer les sulfamides en corps directement actifs.

Nous arrivons ainsi à l'hypothèse la plus récente : « Le phénomène de Woods ».

Voici comment MM. C. LEVADITI et R. PÉRRault le conçoivent et le décrivent :

Ils admettent que :

a) Les sulfamides ne jouissent de propriétés bactéricides ni *in vitro* ni *in vivo*;

b) Les sulfamides subissent certaines modifications chimiques ou physico-chimiques avant d'agir sur le germe;

c) Les sulfamides ainsi modifiés produisent un arrêt de la multiplication des germes, c'est la *Bactério-*

---

(1) Certes l'auteur donne des explications assez séduisantes, mais des réserves importantes sont à formuler.

*stase*. Elle s'accompagne d'amoindrissement de la vitalité, des modifications morphologiques visibles au microscope, à savoir : acapsulogénèse, changement de forme et changement tinctoral. Il en résulte une extrême vulnérabilité des germes à l'égard des défenses naturelles et de la phagocytose. Voilà expliqué l'effet thérapeutique variable suivant le *potentiel de résistance individuelle*.

Mais pourquoi et comment les sulfamides sont-ils bactériostatiques?

Les hypothèses de LOCK, MAIN et MELLON, action anticatalytique des sulfamides, n'est pas encore vérifiée ni confirmée d'une façon précise.

Autrement intéressante est la conception originelle de WOODS, car elle est appuyée par de nombreuses preuves assez probantes.

On entend par « le phénomène de Woods » l'action empêchante qu'exerce, aussi bien *in vitro* que *in vivo*, l'acide p. aminobenzoïque à l'égard de l'effet bactériostatique (WOODS) et curatif (SELBIE) de certains composés sulfamidés (1162 F et Dagénan) sur le streptocoque hémolytique et le B. Coli.

Déjà STAMP a remarqué que l'adjonction d'extraits streptococciques aux sulfamides révèle l'action antibactériostatique de ceux-là.

On s'est demandé quel pouvait être la constitution de ce principe empêchant, contenu dans ces extraits microbiens? C'est justement WOODS qui a solutionné ce problème en découvrant sa composition chimique :

« En raison d'un phénomène d'interférence, la sulfamide se substitue à un facteur essentiel du métabolisme microbien, lequel ne saurait être autre que l'acide p. aminobenzoïque (ou pour le moins, un dérivé très voisin de lui. » En somme il s'agit d'une lutte pour l'enzyme que le microbe élabore et qui lui sert à son métabolisme, donc à sa croissance et à sa multiplication.

« La sulfamide (ou ce qui paraît plus véridique, un dérivé résultant de ces transformations préalables) empêche la multiplication normale des germes (sans cependant les tuer) en s'insinuant dans le complexe

enzyme plus facteur du métabolisme, afin d'en éliminer celui-ci. »

L'effet antibactériostatique de l'acide p. aminobenzoïque a été prouvé aussi bien *in vitro* que *in vivo*. LWOFF NITTI, M<sup>me</sup> J. TREFOUEL et M<sup>lle</sup> HAMON, ainsi que d'autres expérimentateurs, confirment la réalité du phénomène de WOODS.

De même, MM. LEVADITI et PERRAULT vérifient dans leurs expériences les constatations de WOODS. Ils contribuent beaucoup à cette étude en constatant en outre dans leurs expériences précises que : l'acide p. aminobenzoïque exerce ses effets antibactériostatiques non seulement sur les dérivés benzéniques à fonction sulfamide (SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>), mais aussi sur les composés benzéniques pourvus de fonctions bien différentes tels que les sulfones (SO<sub>2</sub>) ou les sulfoxyde (SO).

« On en conclura que les propriétés antibactériostatiques de l'acide p. aminobenzoïque sont rigoureusement électives en ce sens qu'elles ne se manifestent qu'en présence des groupements sulfamidés, sulfonés ou sulfoxydés et jamais ailleurs. ».

On déduira aussi des expériences qui ont été faites que le mécanisme qui préside à l'activité antimicrobienne des antiseptiques n'a rien de commun avec celui qui régit la bactériostase sulfamidée.

Les expériences faites sur l'animal confirment les mêmes constatations que celles faites *in vitro*.

On est allé encore plus loin :

Sur les composés azoïques sulfamidés, sulfonés et sulfoxydés, l'acide p. aminobenzoïque a aussi une action antibactériostatique.

En conclusion, les recherches les plus récentes mettent la question du mécanisme d'action des sulfamides dans l'organisme humain au point que voici :

Le principe actif des sulfamidés agit sur le microbe :

- 1° Directement et
- 2° Indirectement.

L'ACTION DIRECTE se traduit par la bactériostase.

LEVADITI s'exprimait dès 1937 en ces termes :

« A mesure qu'il est élaboré, le principe X (1), intimement rattaché aux protéines, bloque le potentiel assimilatif des matériaux nutritifs que l'organisme met à la portée du métabolisme du streptocoque. Il en résulte un arrêt dans la pullulation du germe, un blocage de son potentiel capsulogène et conséquemment une augmentation de l'efficacité de la défense, en premier lieu de la phagocytose ».

Nous voyons donc que dans le phénomène de Woods, ce n'est pas la notion du facteur essentiel du métabolisme microbien (2) qui est nouvelle, ce qui l'est, c'est *l'interférence entre la sulfamide et le complexe enzyme plus facteur essentiel du métabolisme* (acide p. aminobenzoïque).

Or on admet que ce facteur essentiel du métabolisme microbien est élaboré à la fois :

— par le microbe et

— par l'organisme qui l'héberge.

De ce fait l'action directe de la sulfamide est partiellement indirecte puisqu'elle s'attaque aussi à une partie de ce facteur élaborée par l'organisme.

L'ACTION INDIRECTE, elle est à l'abri de toute critique.

« La stérilisation de l'infection survient, et cela pour la raison que les défenses naturelles, les anticorps et phagocytes parachèvent l'œuvre des sulfamides, en tant que facteur paralysant le potentiel prolifératif des germes. »

« Nous en sommes là, tout au moins pour l'instant. » C'est ainsi que ce sont exprimés le 16 décembre 1941 MM. LEVADITI et R. PERRAULT.

Sans contester que la découverte du phénomène de Woods jette une nouvelle lumière sur le mécanisme intime de l'action des sulfamides, il reste néanmoins encore bien des questions à éclaircir.

---

(1) Principe actif qui résulte de la transformation préalable de la sulfamide in vivo, de nature imparfaitement déterminée.

(2) Lequel de concert avec une enzyme assure la croissance et la multiplication des microbes.

## Les constatations cliniques

---

Si tant d'effort et de travail expérimental ont été accomplis ces dernières années, c'est bien dans le but d'appliquer ces produits dans la thérapeutique humaine.

Voyons d'abord en passant en revue les deux observations que nous insérons dans cette thèse, quels sont les résultats obtenus grâce à cette sulfamidothérapie. Nous exposerons ensuite les opinions de plusieurs auteurs, leurs impressions, leurs indications, auteurs dont l'autorité est très grande.

De l'observation N° 1, que M. le Professeur MIGI-  
NIAC a bien voulu nous confier et qui a été prise par  
M. le Docteur PINEL et revue par M. le Docteur BAU-  
DET, chef de Clinique, se dégagent quelques constata-  
tions qui sont capitales dans la sulfamidothérapie.

Il s'agit d'un malade qui au huitième jour de sa  
fracture du crâne a présenté un syndrome méningé  
grave. La sulfamidothérapie a été instituée à titre  
préventif le jour même de l'accident. Vu l'état grave  
elle a été portée à 10 grammes de soludagénan en I.M.  
et 40 cc (et ultérieurement 20 cc) de soluseptazine en  
I. R. par jour.

A la suite de la diminution de la dose, une rechute  
se produit le 16<sup>e</sup> jour. Le malade après avoir absorbé  
en tout 116 grammes, guérit parfaitement et quitte  
le service.

En somme, ce sont de fortes doses : 12 grammes par jour pendant cinq jours consécutifs qui ont eu raison de l'affection.

Il faut prolonger la thérapeutique sulfamidée sous peine des rechutes.

M. le Professeur MIGINIAC, MM. A. BAUDET et PINEL, dans la communication faite dans le *Toulouse Médical*, février 1942, soulèvent le problème de l'étiologie :

En effet, l'examen bactériologique pratiqué à deux reprises dans le L. C. R. s'est montré négatif. Les auteurs émettent l'hypothèse que le dagéнан préventif a stérilisé le L. C. R. Elle est dans le cas particulier fort logique et plus probable que celle qui consiste à faire de cet épisode une méningite puriforme aseptique, alors que la fracture a mis en communication directe et probablement assez large les fosses nasales septiques avec les méninges.

MM. les Docteurs COURTY et EUJALBERT ont eu l'amabilité de me confier une observation du service de M. le Professeur BOULARAN.

Il s'agit d'une fracture de la voûte paramédiane droite.

Le 12<sup>e</sup> jour un syndrome méningé apparaît. Une sulfamidothérapie intensive a été instituée et portée immédiatement à 11 gr. par jour : Dagéнан per os, soludagéнан en I. M. et soluseptazine en I. R.

Dix jours après le début du traitement, alors que le malade a absorbé 86 gr. de produit actif, surviennent des accidents d'intolérance. Le malade est parfaitement guéri 20 jours après le début de la méningite.

Ici nous constatons également l'effet rapide des doses massives.

Les accidents d'intolérance s'amendent avec l'arrêt du traitement.

Les examens bactériologiques répétés trouvent le L. C. R. parfaitement stérile, alors qu'aucune médication sulfamidée préventive n'a été instituée.

Ici on est obligé de croire à l'existence d'une méningite aseptique puriforme, vu l'absence de germes

surtout au premier examen du L. C. R. alors que le malade n'a pas encore bénéficié des sulfamides.

Ceci d'autant plus qu'il s'agit d'une fracture de la voûte non ouverte et ne communiquant pas avec des cavités septiques, comme cela a eu lieu dans l'observation précédente.

M. LOMBARD et M<sup>me</sup> MONDZAIN-LEMAIRE rapportent l'observation d'un syndrome méningé post-traumatique chez un enfant de 7 ans. Les examens de laboratoire leur permettent de suivre la marche de l'infection d'une façon précise. C'est au moment où le processus hémolytique s'achève, qu'un brusque afflux des leucocytes annonce la catastrophe. Les germes étant invisibles, mais révélés par la culture, il y avait un certain retard dans l'institution du traitement. Les germes pullulaient à tel point que le L. C. R. prit l'aspect d'un bouillon de culture. Sous l'action du Rubiazol en I. M., les pneumobacilles disparaissent peu à peu et seuls résistent quelques streptocoques de vitalité très réduite.

« L'action thérapeutique a ainsi dissocié les éléments de l'infection, révélant du même coup son caractère mixte ».

Bientôt le liquide est définitivement stérilisé et la guérison clinique s'affirme les jours suivants, l'enfant a reçu en tout 180 cc. de Rubiazol.

Les auteurs croient à l'indiscutable efficacité de la thérapeutique chimique dans une infection cérébro-méningée, consécutive à un trauma crânien.

Les sulfamides sont donc susceptibles de transformer le pronostic si sombre des fractures de la base.

— MM. WERTHEIMER et HUTINEL communiquent quatre cas de méningites après traumatisme de la base du crâne, dont une traitée par les sulfamides. Les observations I et III concernent des hommes jeunes, respectivement de 27 et 31 ans, atteints des complications méningées de nature pneumococcique. L'observation II concerne un homme de 65 ans atteint

de méningite post-traumatique à méningocoques. Ces malades ont reçu respectivement du sérum antipneumo et antiméningococcique, néanmoins ces sérums n'ont pas été en mesure d'empêcher la mort.

IV observation : le malade ayant été traité par le septicémine, gonacrine et le Dagénan a été le seul à guérir.

Les auteurs pensent que les méningites traumatiques paraissent susceptibles de bénéficier également de la sulfamidothérapie.

Dans les Mémoires de l'Académie de Chirurgie de 1940 nous trouvons quatre observations de méningites traumatiques éditées par MM. Robert MONOD et G. BOUDIN.

Observation n° I : les auteurs insistent sur le fait que c'est la dose massive quotidienne de 12 gr. de Dagénan qui a, en deux jours, amené la régression rapide des symptômes méningés d'origine streptococcique et la transformation de l'état du malade. Les petites doses administrées antérieurement et durant plusieurs jours n'ont donné que des résultats peu appréciables.

Observation n° II : « Tout se passe dans cette observation comme si le rythme évolutif de la méningite streptococcique, était sous la dépendance de l'action des sulfamides. Seule l'administration des sulfamides à haute dose (4 gr. per os de 693 M. B.) et l'injection I. R. une première fois de 8 cc. d'une solution de faible concentration de septoplax entraînent une brusque amélioration dès le 2<sup>e</sup> jour ».

Les auteurs pensent que l'on peut retenir deux directives de cette observation :

1° Emploi des doses massives ;

2° Prolongation du traitement après la disparition des symptômes méningés.

Observation n° III : ce qui nous frappe ici, c'est l'apparition tardive au 78<sup>e</sup> jour d'une méningite à pneumocoque. Les auteurs se demandent si sans la thérapeutique préventive on ne l'aurait pas vue éclater plus tôt et ils en concluent : le rôle fréna-

teur des sulfamides. L'échec est peut-être dû au pneumocoque qui était en occurrence plus résistant que le streptocoque dans les deux observations précédentes.

Ce cas tend à prouver la sulfamido résistance créée par l'administration prolongée du médicament à petites doses. C'est ainsi que plus tard lorsque l'accident infectieux a éclaté, des doses mêmes massives n'ont pu enrayer l'infection.

Observation n° IV : ici aussi l'amélioration rapide coïncide avec l'absorption de dagénan qui amène la guérison complète de la méningoencéphalite post traumatique.

— MM. Robert MONOD et BOUDIN en se basant sur ces quatre cas croient à une action positive des sulfamides dans le traitement des complications méningées à la suite des traumatismes crâniens, complications qui jusqu'ici ont été considérés comme fatales.

M. Raoul CH. MONOD remarque que ces quatre observations posent un problème thérapeutique d'une très grande importance et il se demande s'il faut « dans tous les cas de fracture de la base du crâne avoir recours préventivement aux sulfamides ».

— Pour M. PETIT DUTAILLIS l'utilité de la sulfamidothérapie préventive dans les fractures de la base ne fait guère de doute.

Ce chirurgien s'étend longuement sur la troisième observation où la sulfamidothérapie n'est pas arrivée à sauver le malade :

« Son cas, dit-il, pose d'une manière générale la question du traitement immédiat des fractures du crâne s'accompagnant de communications avec les cavités naturelles ».

Ce sont surtout les fractures de l'étage antérieur qui se compliquent de méningite post traumatique rapide. L'auteur pense que « la sulfamidothérapie est une très bonne chose » mais il croit que dans de tels cas il faut y joindre l'acte chirurgical : faire une trépanation frontale, découvrir la fissure méningée en décollant la dure-mère au niveau de l'ethmoïde pour

arrêter l'écoulement du L. C. R. Il réussit en s'inspirant de la méthode de Cushing en interposant un petit fragment de fascia lata entre la dure mère décollée et l'os.

En résumé l'auteur pense que :

— La sulfamidothérapie est une méthode remarquable pour la méningite déclarée,

— insuffisante, à titre préventif, dans les fissures de l'étage antérieur et qu'il faut lui associer une intervention chirurgicale.

— M. BERTRAND GROSBOIS rapporte dans sa thèse un cas d'une méningite post-traumatique qui a été traitée par le dagénan. Le malade a reçu en 8 jours 19 gr. de 693 M. B. Il y a eu guérison mais le malade a présenté une paraplégie avec persistance définitive d'amyotropie et paralysie de la jambe gauche, parce qu'on a injecté une fois seulement du soludagénan à 33,3 % sans dilution dans les espaces sous-arachnoïdiens.

— MM. RICARD, LARGET et GIRAUD dans la « Société de Médecine Militaire » rapportent un cas de méningite à streptocoque hémolytique post-traumatique et soulignent la valeur efficace de la chimiothérapie.

« Dans le cas de méningite compliquant une fracture du crâne, il est en effet très fréquent d'observer les échecs de la sérothérapie isolée, même pratiquée par voie rachidienne et à fortes doses. Si les accidents méningés éclatent, malgré la sérothérapie préventive, le pronostic est presque toujours fatal ».

Or les auteurs se demandent si ne part du succès de cette association thérapeutique ne revient pas à la sulfamide. En effet, le malade a reçu en 12 jours 48 gr. de 1162 F sans aucun accident d'intolérance.

— MM. ANDRÉ BLOCH et HOFFMAN signalent le cas d'un malade qui a subi une intervention nasale. Un syndrome méningé s'en est suivi, causé probablement par la fissuration de la lame criblée. L'emploi du

septoplax et du Dagénan à hautes doses et simultanément par trois voies a vite jugulé l'infection.

— M. DAVEL dans le « South African Med. Journ. » exprime à propos d'un cas guéri par le p. amino phénylsulfamide l'avis formel que les sulfamides constituent un moyen très efficace et très puissant à ajouter à l'arsenal thérapeutique contre la méningite post-traumatique .

— MM. M. PINARD et J. R. MADURO citent le cas d'une méningite qui s'est déclarée après trépanation mastoïdienne. Les auteurs sont satisfaits du résultat du traitement par le 1162 F qui amène le 8<sup>e</sup> jour une guérison rapide du syndrome.

— M. OMBREDANNE (Paris) rapporte, entre autres, l'observation d'une méningite à streptocoques, apparue chez un enfant de 9 ans, 28 jours après mastoïdectomie bilatérale, alors que les plaies mastoïdiennes étaient presque fermés et les conduits asséchés.

L'auteur, à l'inverse des principes classiques, qui auraient imposé une réintervention systématique et probablement un évidement pétromastoïdien bilatéral avec large dénudation dure-mérienne s'est abstenu de toute intervention et a confié au seul traitement sulfamidé la guérison de l'enfant qui s'est faite en quelques jours.

M. OMBREDANNE insiste sur la nécessité d'une surveillance étroite de l'état local des lésions, qui au moindre doute devraient être révisées.

— Pour MM. GERNEZ-RIEUX et CLAUDE HURIEZ l'étiologie traumatique des méningites streptococciques apparaît beaucoup plus favorable, que celle due aux autres microbes et non traumatiques.

— MM. JANBON, J. PATOUNAS et M<sup>lle</sup> M. GIRAUD rapportent un résultat intéressant obtenu grâce à la sulfamidothérapie à haute dose et sans interruption :

49 gr. en 13 jours per os et I. R. ; cependant qu'un joueur de football, malade de MM. M. JANSON, R. BOSC et R. CARBASSE guérissait de sa méningite à méningocoques grâce au dagénan per os.

— M. E. RIVOL et M. PICARD publient dans la *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon* le 16 décembre 1941 deux cas de méningite à pneumocoques à la suite de fracture de crâne. Un traitement précoce par les sulfamides fut suivi de succès.

Ces auteurs montrent qu'un tel traitement ne donne pas des résultats aussi brillants dans la méningite à pneumocoque que dans la méningite à méningocoques et que, pour être efficace, il doit être d'autant plus énergique qu'il est moins précoce.

— M. R. DIEULAFÉ rapporte dans le *Toulouse Médical* le cas d'une fracture ouverte du frontal qui a donné lieu à un syndrome méningé. Le malade guérit en quelques jours grâce au dagénan malgré des doses relativement modérées.

— Enfin M. Paul NOVAIL cite un cas présentant un épisode méningé grave à staphylocoques dorés, qui cède au Thiazomide. Malgré l'absorption de fortes doses, ce produit a été très bien toléré.

Tels sont les avis, comme nous venons de le voir, de très nombreux cliniciens de la plus haute valeur. Leurs conclusions à peu près concordantes nous serviront de guide très précieux dans les considérations sur la conduite à tenir dans le traitement aussi bien préventif que curatif des traumatismes cranio-cérébraux et leurs complications méningées.

---

## Mode et voie d'introduction

---

Seule l'expérimentation clinique est juge en la matière, c'est ainsi que des produits peu toxiques chez l'animal pourront donner lieu à des incidents et accidents chez l'homme. Cette notion est surtout très importante au moment où de nouveaux composés chimiques sont expérimentés en clinique — la plus grande prudence et surveillance médicale s'imposent.

Une particularité est dès maintenant à signaler. Contrairement à ce qu'on constate dans d'autres domaines de chimiothérapie, sauf peut-être pour le 693, ce sont *les produits insolubles* administrés per os qui sont plus actifs que les dérivés solubilisés, utilisés par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Si l'action antibactérienne des sulfamides est souvent surprenante, mobile majeur qui nous a incités d'entreprendre ce travail, leur action antitoxique in vivo est certainement faible, ou, pour certains auteurs, inexistante : MADISON et SNOW, HUNTINGTON.

Comment s'effectue la circulation de ces produits dans l'organisme ? — la solution de ce problème nous donne la clef de l'emploi de ces produits.

Il s'agit en l'occurrence d'une administration de doses répétées.

Les voies employées sont :

a) *Voie buccale* : le produit passe dans la circulation assez rapidement et atteint son maximum de concentration entre la 3<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> heure. Il est

d'autant plus rapidement atteint que la dose est plus élevée. Ceci n'est vrai que dans une certaine limite vu que l'assimilation du produit par l'organisme est limitée, la fonction rénale supposée normale.

D'après LUCAS et MITCHELL l'absorption et l'élimination sont plus rapides chez les enfants, leur muqueuse digestive et leurs reins étant encore intacts.

b) *Voie intramusculaire* : les sulfamides passent plus vite dans le torrent circulatoire, le maximum de concentration sanguine est atteint au bout d'une heure pour le dagénan.

c) *Voie intraveineuse* : la concentration maxima est atteinte au moment de l'injection, elle diminue ensuite pendant un quart d'heure puis se maintient à un même niveau en dessinant un plateau durant quatre heures. Ce délai passé, la concentration sanguine diminue « comme si la même dose avait été donnée per os ou par voie musculaire ».

d) *Voie rectale* : en suppositoire, mieux déjà en lavement, est moins vite absorbé que per os; pour une même dose la concentration sanguine étant toujours inférieure à celle obtenue par les autres voies.

e) *Voie intrarachidienne* : s'il n'y a pas de cloisonnement méningé (épreuve des jugulaires positive), la concentration maxima est atteinte presque instantanément.

f) Une variété de celle-ci est la voie sous occipitale (employée si un blocage existe par exemple).

Il existe un rapport certain entre l'efficacité du traitement et la concentration maxima du produit sulfamidé dans le sang et surtout au niveau de la lésion anatomique des méninges c'est-à-dire dans le L. C. R.

Le cas qui nous intéresse est en principe toujours très grave; il faut donc atteindre le plus rapidement possible un taux suffisamment élevé dans le sang et le L. C. R., le premier étant toujours un peu supérieur au second (sauf si le produit est administré par voie rachidienne).

La voie buccale en général est la vraie voie de choix

pour tous les produits sulfamidés. Elle sera toujours employée sauf impossibilité (surtout vomissements, dont le mécanisme est assez complexe), car les sulfamides ont un remarquable pouvoir de pénétration dans les tissus.

La voie intramusculaire sera employée quand la voie buccale sera impraticable, mais surtout pour atteindre plus rapidement la concentration minima utile (Rubiazol soluble, soludagénan).

La voie intraveineuse, employée rarement, toujours dans le même but c'est-à-dire d'atteindre le plus tôt possible la sulfamidémie nécessaire (soludagénan en solution de 10 % ou 5 %, soluseptazine; 1162 F à 0,85 % et Rubiazol).

Inconvénients : incidents plus fréquents, sclérose des veines.

La voie rectale n'est employée qu'en cas de nécessité c'est-à-dire si les autres ne peuvent être pratiquées.

La voie intrarachidienne : elle doit, surtout au début du traitement des méningites, toujours être associée à la voie buccale ou intramusculaire.

Et voilà les raisons essentielles :

a) La concentration maxima dans le L. C. R. est toujours inférieure à la sulfamidémie, pour certains auteurs elle n'en atteint pas les trois quarts.

b) Elle est atteinte au moins deux heures plus tard.

c) La sulfamidémie, elle-même reste faible les deux ou trois premiers jours du traitement ;

d) L'injection intrarachidienne augmente notablement le taux de concentration du sulfamide pendant plus *de six heures*.

La voie intrarachidienne n'est pas à employer seule, ne permettant d'introduire dans l'organisme des doses suffisantes de sulfamides. Dans tous les cas on injecte en général 20 à 30 cc. de solution à 0,85 %, préalablement tiédie au bain-marie.

La sulfamidothérapie est d'autant plus efficace que l'organe blessé est plus richement vascularisé et qu'il présente des échanges plus importants avec le milieu sanguin. Ceci explique pourquoi le taux de

concentration des sulfamides n'est pas le même dans tous les tissus ; au niveau des méninges la concentration est presque la même que dans le sang, alors qu'au niveau des os elle est presque infime, d'où résultats inespérés dans les complications sanguines et méningées et résultats médiocres dans une ostéite par exemple.

Quelle est donc la sulfamidémie efficace, l'écart entre la concentration en principe actif, dans le sang et dans le L. C. R. n'étant pas en général très grand.

Question de la plus haute importance pratique, M. AUBRY émet l'avis qu'une concentration de 7 à 10 mg. pour 100 cc. de sang est nécessaire ; à 15 mg. les sulfamides deviennent toxiques.

M. Pierre DUVAL est aussi d'avis, d'après son expérience personnelle, que la protection par les sulfamides est assurée lorsqu'on atteint ou dépasse une sulfamidémie de 5 mg.

M. DUREL, qui a fait un travail remarquable sur la sulfamidothérapie, donne pour les cas graves, ce qui nous intéresse, les chiffres suivants :

| Taux utile<br>en mg. pour 100 cc, |         | Dose journalière<br>en gr. donant<br>habituellement<br>cette concentration |           |
|-----------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| SANG                              | L.C.R.  |                                                                            |           |
| 1162 F. . .                       | 10 à 15 | 5 à 8                                                                      | 6 à 8 gr. |
| 693 . . . . .                     | 8 à 10  | 6 à 8                                                                      | 5 à 8 gr. |

Pratiquement au cours d'un traitement correctement conduit on peut admettre, que la sulfamidémie en mg. pour 100 cc. de sang est égale ou légèrement supérieure au nombre de gr. du produit absorbé en 24 heures.

## Les incidents et accidents

---

C'est un des chapitres qui doit nous intéresser particulièrement. En effet, les incidents et les accidents se produisent dans l'immense majorité des cas au cours d'un traitement prolongé. Or, la majorité des observations que nous avons parcourues ont demandé un traitement sulfamidé qui a varié de *10 à 20 jours*.

Néanmoins nous ne nous étendrons pas longtemps sur cette question car ces incidents et accidents sont les mêmes que ceux que nous rencontrons dans la sulfamidothérapie en général.

Un seul de ces incidents mérite d'attirer notre attention, car il se produit toujours avec le même médicament (le 693), il est très fréquent, grave et revêt en général le même aspect clinique.

C'est la paraplégie, avec parfois des troubles sphinctériens qui se produit à la suite des injections intrarachidiennes de soludagénan, si dilué soit-il.

Il est actuellement incontestable que le Dagénan peut altérer le tissu nerveux, ceci s'expliquant aussi par son alcalinité très élevée :  $\text{Ph} = 11,4$ .

M. BACHET souligne que les paraplégies flasques et les troubles sphinctériens auxquels le dagénan donne lieu restent souvent définitifs. En effet, dans les nombreuses observations que nous avons étudiées, nous avons rencontré très souvent des séquelles paralytiques à la suite de la soludagénotherapie intrarachidienne.

MM. P.-E. WEIL, AUBRY et LEMIERRE sont formellement du même avis.

Ce dernier auteur, clinicien de très grande autorité donne lecture le 12 avril 1940 à l'Académie de Médecine du vœu qui est adopté :

« La Société médicale des hôpitaux rappelle à MM. les Chefs de Service que des injections intra-rachidiennes de sulfamido-pyridine entraînent des paraplégies durables et même mortelles et qu'ils doivent s'en abstenir ainsi que les élèves chargés du service de garde ».

En somme l'accès aux espaces sous-arachnoïdiens est interdit au dagéan.

---

# Conduite à tenir devant les traumatismes cranio-cérébraux et le syndrome méningé

---

A — TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

B. — TRAITEMENT CURATIF

1° *Traitement général sulfamidé*

2° *Traitement local*

a) Chirurgical plus

b) sulfamidé.

Ce problème fait la synthèse de toutes les connaissances théoriques et pratiques du médecin; il met à l'épreuve si l'on peut s'exprimer ainsi, son intelligence médicale.

Il constitue le critérium suprême de sa valeur réelle.

12 gr. 8 gr., 3 gr. de dagénan ou de septoplax, cela a exigé de la part du clinicien un effort considérable; effort de réflexion sur le diagnostic positif après avoir fait le diagnostic différentiel, effort de réflexion sur la gravité du cas, c'est-à-dire le pronostic immédiat et lointain.

Telle est en définitive, la tâche à laquelle chaque médecin doit consciencieusement s'adonner.

Nous ne nous arrêterons pas un instant sur la thérapeutique médicale appliquée il y a cinq ou six ans

dans les méningites post-traumatiques. Elle est déjà aujourd'hui complètement périmée et inusitée.

Quant au traitement chirurgical nous allons voir au cours de l'exposé comment et de combien il s'est modifié.

#### A. — TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

M. Charles LENORMANT est formellement d'avis que les traumatismes cranio-cérébraux doivent être soumis à un traitement aussi précoce que possible pour prévenir parmi bien d'autres, les complications méningées.

Il doit consister en :

1° Une intervention chirurgicale immédiate sur le foyer de fracture, s'il est accessible : plaie du cuir chevelu, plaie de la face, éthmoïde dans les fractures de l'étage antérieur.

2° Une sulfamidothérapie à doses légèrement inférieures à celles administrées au cours d'une méningite déclarée.

C'est à la sulfamidothérapie systématique complétant l'intervention chirurgicale que GARCIN et GUILLAUME, DAVIDE et FEREY attribuent l'absence d'accidents infectieux et la très faible mortalité de leurs opérés. Par contre ces auteurs signalent des complications chez des blessés qui n'ont pu recevoir des sulfamides.

On constate la même action préventive due aux sulfamides dans l'infection des fractures de la base du crâne intéressant les cavités nasales et auditives. M<sup>lle</sup> AUBIN et M. RAYMOND y ont insisté.

M. PETIT-DUTAILLIS est du même avis que M. LENORMANT qui arrive à la conclusion suivante :

« Je crois que d'ores et déjà on peut prescrire la sulfamidothérapie systématiquement per os comme « pratique de routine » chez les fracturés de la base ».

Actuellement, après sept ans et demi de sulfamidothérapie en général, ce problème est nettement tranché.

Il suffit de répéter la phrase de M. LÉCÈNE pour se rendre compte de la haute gravité de la méningite traumatique et pour tenter l'emploi de tout ce que possède l'arsenal médical afin de l'étouffer dans son origine :

« Ne dut-on sauver en opérant qu'un malade sur cinquante atteint de méningite traumatique ce serait encore un très beau résultat puisque jusqu'ici cette lésion, abandonnée à elle-même, entraînait constamment la mort ».

Nombreux sont donc les auteurs qui ont la nette impression que les sulfamides représentent une arme importante contre l'infection en puissance dans tout traumatisme cranio-cérébral.

« Pas de méningite suppurée, pas d'encéphalite précoce dans les blessures graves ouvrant parfois le ventricule latéral, pas de méningo encéphalite subaiguë tardive jusqu'ici du moins à notre connaissance. Cet ensemble constitue un groupe de faits plaidant en faveur de la *réelle efficacité de la sulfamidothérapie préventive*, qui fut toujours mise en œuvre conjointement à l'acte chirurgical précoce ».

Nous croyons donc que les avis de tant d'auteurs et parmi eux la haute autorité de MM. Ch. LENORMANT et PETIT-DUTAILLIS doivent constituer un dogme clinique.

La sulfamidothérapie préventive immédiatement associée à l'acte chirurgical doivent être systématiquement appliqués dans les traumatismes cranio-cérébraux.

Certains auteurs au début de la sulfamidothérapie au cours de méningites post-traumatiques, employaient aussi bien à titre préventif que curatif son association à la sérothérapie spécifique chaque fois que le germe était connu. Au cours de ces dernières années la sérothérapie spécifique même comme adjuvant est totalement abandonnée, l'omnipotence thérapeutique est actuellement conférée aux sulfamides seuls.

## B. — TRAITEMENT CURATIF

Si la complication méningée est survenue soit parce que le traumatisme du crâne n'a pas subi un traitement préventif soit parce que ce traitement a été insuffisant, la conduite à tenir sera la suivante :

Le principe du traitement curatif que nous allons exposer est basé sur les observations que nous avons parcourues dans la littérature médicale de ces cinq dernières années de la sulfamidothérapie et sur les avis formels des thérapeutes ou cliniciens de valeur comme MM. Charles LENORMANT et PETIT-DUTAILLIS, LEGROUX et NITTI, LEMIERRE, AUBRY, Jacques TREFOUËL, DUREL, EMERSON et CUTTING, TIXIER, Pierre DUVAL, Jean GOSSET, GERNEZ-RIEUX et Claude HURIEZ, MONOD et BOUDIN, WERTHEIMER et HUTINEL, Gabriel BACHET, MAY, René MARTIN et tant d'autres.

### 1. — *Le traitement général sulfamidé doit être :*

1° *Précoce* : Il faut obtenir dès les premières heures une concentration élevée en sulfamides dans le L. C. R. et c'est pour cela qu'il faut faire dès ce moment des injections intrarachidiennes chaque fois que la P. L. ramène un liquide trouble.

— La renouveler toutes les douze heures durant les deux premiers jours.

L'injection intrarachidienne constitue un gain de temps d'au moins deux heures, mais c'est énorme, surtout si l'on considère combien est fragile le tissu cérébro-méningé.

« Le destin du malade se joue au cours des deux premiers jours, c'est ce traitement des deux premiers jours qu'il faut avant tout régler ».

2° *Intense* : limité seulement par les incidents et accidents.

Les sulfamides sont certainement toxiques d'où la nécessité d'établir une posologie précise avec une limite inférieure au-dessous de laquelle le médicament est insuffisant et une limite supérieure au-dessus de laquelle il devient toxique.

DOMAGK souligne le bon sens clinique que chaque

médecin doit avoir pour prescrire la dose utile sans nuire à l'organisme en tenant compte de plusieurs facteurs, comme état général, poids, âge, sexe, etc. Ceci d'autant plus qu'on admet que l'organisme joue un rôle important dans le mécanisme intime de l'action des sulfamides.

« La posologie est particulièrement difficile à schématiser car il faut trouver l'équilibre entre la tolérance de l'organisme, la gravité de l'infection, l'action des médicaments, etc. »

Nous allons donner quelques chiffres, mais qui n'ont rien d'absolu, seul le clinicien peut fixer cette posologie en suivant de très près l'évolution du malade.

Chez l'adulte pour frapper fort, et c'est le cas, il ne faut pas hésiter d'atteindre immédiatement la dose de 0,15 gr. par kilo (homme qui n'est pas gras) ce qui amène une dose de 8 à 12 gr. par jour.

Proportionnellement au poids elle sera plus élevée chez l'enfant : 0,20 à 0,40 gr. par kilo; de façon qu'un enfant de 5 à 10 ans absorbera une dose de 4 à 5 gr. par jour. Un nourrisson 1 gr. 50 par jour.

L'enfant a un pouvoir d'absorption beaucoup plus intense et plus rapide et il en est de même pour son pouvoir d'élimination, la perméabilité rénale étant même parfois exagérée chez celui-ci.

Vu cette haute dose à absorber dans l'espace de 24 heures, le traitement devra être administré en même temps par plusieurs voies.

S'efforcer d'introduire la plus grande partie du médicament par voie buccale, le reste par voie parentérale : en énumérant les produits employés dans le traitement de la méningite traumatique nous avons indiqué à propos de chacun d'eux la voie d'introduction optimale.

Ce qu'il faut retenir c'est que seule la dose totale compte.

Dans l'observation que nous avons suivie personnellement c'est la dose de 12 gr. de dagénan, solu-dagénan et soluseptazine qui a été administrée du-

rant cinq jours consécutifs avec une dose totale de 116 gr. en espace de vingt jours sans accidents.

Dans celle de MM. les Docteurs COURTY et EUJALBERT, la dose de 11 gr. par jour des mêmes produits a été employée avec une dose totale de 86 gr. en dix jours. Les accidents d'intolérance ont obligé d'interrompre le traitement, mais l'organisme étant suffisamment et précocément imprégné de sulfamides, la guérison parfaite a été obtenue sans difficulté.

Donc l'administration d'emblée de grosses doses capables d'assurer rapidement en quelques heures la concentration humorale nécessaire est suffisante. Tous les auteurs s'accordent sur le chiffre qui oscille entre 5 mg. et 10 mg. pour 100 cc. de sang.

Une petite remarque s'impose pour le dagénan, produit le plus polyvalent, semble-t-il, à l'heure actuelle : l'absorption du dagénan est plus irrégulière que celle des autres produits énumérés, par contre son activité est souvent supérieure aux autres. Il faudra donc pour le 693 M. B. établir une posologie toujours inférieure à celle qu'impose l'ensemble des produits sulfamidés.

Nous finirons ce paragraphe par la phrase de MM. MONOD et BOUDIN, qui exprime la pensée de presque tous les auteurs que nous avons consultés :

« Seul le dosage systématiquement pratiqué des sulfamides dans le sang et dans le L. C. R. donne des précisions sur la dose à utiliser suivant les cas (1).

Il ne faut donc pas administrer les sulfamides aveuglément mais suivre avec précision leur courbe de

---

(1) Si en gros cela est vrai, une remarque importante néanmoins s'impose : les dosages sont basés en principe sur les produits diazotables, or les azoïques et la septazine donnent une proportion très faible de ces produits diazotables. D'autre part « le 693 circule dans l'organisme sans revenir à l'état de 1162 F » condition nécessaire à la réaction. Une certaine prudence s'impose donc dans la posologie, même après le dosage humoral.

concentration dans le sang pour éviter aussi bien les insuffisances que les excès.

### 3° *Fractionné et bien réparti*

La concentration suffisante sera obtenue le plus rapidement possible par la première absorption d'une quantité importante (qui chez un adulte est d'ordre de 4 à 5 gr. de 1162 F) dans les deux premières heures.

Ultérieurement la prise des doses fractionnées :

— toutes les heures le jour,

— toutes les deux heures la nuit, permettra une absorption continue, capable de compenser l'élimination urinaire et le maintien d'une *concentration optimale* (entre 8 et 12 mg. pour 1000 en sulfamides du L. C. R.

Ce n'est qu'à cette condition que l'effet thérapeutique des sulfamides est réel.

### 4° *Dégressif*

Au bout de deux ou de trois jours au maximum, ces doses très fortes (8 à 12 gr.) seront *graduellement diminuées* en fonction de l'évolution chimique favorable et des examens du sang et du L. C. R. de plus en plus satisfaisants, sous peine de voir apparaître des accidents qui pourraient compromettre tout le traitement.

### 5° *et prolongé*

Au moins dix jours et qui suivant les cas devra être continué pendant vingt jours et plus.

Dans les cas graves nécessitant un traitement aussi prolongé, M. DUREL conseille une interruption de deux jours (entre le 12<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup>).

En effet, une interruption précoce risque de faire apparaître des rechûtes.

MM. LEGROUX et NITTI pensent que si on maintient pendant un temps suffisant la concentration sanguine

en sulfamides, on suspendra « in vivo » la division du microbe « permettant d'escompter la mort naturelle ou sa destruction par la défense cellulo-humorale ».

Il faut donc continuer le traitement de 3 à 7 jours, suivant les auteurs, après la guérison clinique, physico-chimio et cyto-bactériologique du L. C. R.

Ceci nécessite donc des P. L. fréquentes qui au début au moins seront mises à profit pour introduire les sulfamides dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Nous concevons donc qu'un traitement aussi prolongé est capable de déclencher des accidents chimiothérapiques. Une surveillance attentive s'impose donc.

Nous sommes en mesure de dépister à temps l'apparition éventuelle de ces accidents à condition de pratiquer, d'après M. DUREL, le 5<sup>e</sup>, 12<sup>e</sup> et 19<sup>e</sup> jour des examens de laboratoire qui doivent nous renseigner surtout sur l'état *du sang et du rein*.

« L'apparition en excès des sulfamides combinés (acétylés) dans les urines, l'*inversion du quotient sulfamidurique* (ce rapport :  $\frac{\text{s. libres}}{\text{s. combinés}}$  — normalement

compris entre 1 et 4 peut tomber à 0,8, à 0,4), ces constatations biologiques permettent d'interrompre à temps une chimiothérapie anormalement prolongée » (RIEUX, HURIEZ et PAGET).

Il ne faut pas croire qu'une disparition des sulfamides des humeurs (sang, L. C. R., urines) corresponde à la disparition totale et définitive de ces produits dans l'économie. En effet, il est toujours possible par l'injection de Rouge Congo ou de Rose Bengale d'obtenir leur apparition dans le sang et une reprise souvent durable de la sulfamidurie, d'où l'intérêt de ce déblocage pour la prévention des accidents tardifs de la sulfamidothérapie.

### *Remarques pratiques*

En cas de coma et de vomissements, la voie buccale étant impraticable, on administrera le produit

par des injections intramusculaires (surtout de 693 à 33,3 %).

Dès leur disparition on reprendra la voie buccale qui est la voie de choix surtout dans un traitement aussi long.

Le passage des sulfamides dans les humeurs est rendu plus facile par le bicarbonate de soude et par une quantité de liquide ingérés en même temps (1 l. 1/2 par jour au cours des doses fractionnées).

## 2. — *Traitement local.*

### a) *Chirurgical.*

Il doit être pratiqué chaque fois que le foyer de traumatisme crânien est accessible.

Epluchage soigné de la plaie du cuir chevelu, régularisation du trait de fracture, nettoyage de la dure-mère si elle est atteinte, suture immédiate, etc... C'est le cas aussi des fractures qui s'accompagnent de communication avec les cavités naturelles septiques, surtout dans les fractures de l'étage antérieur où il faut intervenir sur l'ethmoïde chaque fois que l'on constate un écoulement du liquide céphalo-rachidien.

Il est difficile de schématiser l'acte chirurgical en chaque cas particulier. Ce sont là des notions fondamentales de chirurgie générale. Ce qu'il faut en retenir, c'est que cette intervention chirurgicale doit être pratiquée immédiatement et minutieusement.

### b) *Sulfamidé.*

Les plaies crânio-cérébrales, après l'acte chirurgical doivent être traitées *localement* :

Dans les plaies superficielles :

1° Soit par les poudres de 1162 F ou du 693, ce dernier est peut-être plus actif et plus polyvalent : 15 à 20 grammes ;

2° Soit par les solutions de Rubiazol, soluseptazine ou soludagénan.

Dans les plaies profondes on se sert des solutions de 1162 F ou de soluseptazine.

Le traitement local (traitement chirurgical et sulfamidé associés) est le complément nécessaire de la sulfamidothérapie générale.

Tels sont les grandes lignes de la conduite à tenir dans le traitement des méningites post-traumatiques.

---

## Pronostic

---

Aujourd'hui la méningite post-traumatique n'est plus un arrêt de mort; convenablement traitée elle guérit dans l'immense majorité des cas.

L'efficacité des sulfamides varie suivant les germes et les races microbiennes :

Le streptocoque hémolytique semble le plus sensible, au contraire, le viridans l'est moins.

Les pneumocoques se taient les plus résistants. Le dagénan et le sulfathiazol sembleraient les plus efficaces dans cette espèce microbienne.

Les méningocoques : la proportion de guérison s'est fortement élevée.

Le colibacille est assez sensible.

Le staphylocoque paraît être le plus résistant.

Le pronostic des méningites puriformes aseptiques est certainement le plus bénin.

Il est encore difficile d'exprimer par un chiffre les heureux résultats obtenus par la sulfamidothérapie d'es méningites post-traumatiques, mais d'ores et déjà nous pouvons affirmer que le pronostic s'est énormément amélioré.

La sulfamidothérapie a heureusement bouleversé le pronostic des méningites et surtout celles à streptocoques. La mortalité dans ce dernier cas qui oscillait entre 95 et 100 % avant 1935, est actuellement très fortement réduite, pour certains auteurs elle n'est que de 10 %.

Quel résultat magnifique, inespéré il y a quelques années encore!...

---

# Observations

---

## OBSERVATION

Publiée in Société de Chirurgie;  
séance du 27 juin 1941.

(MM. le Professeur MIGINIAC, A. BAUDET et P. PINEL).

Le 22 avril 1941, M. J., âgé de 30 ans, maçon, fait une chute de 7 mètres de haut environ. Le malade est dans un état d'agitation très grande; il a perdu toute conscience et pousse des grognements sourds. A l'examen on est frappé par l'existence d'une large ecchymose de la paupière droite.

On constate en outre un écoulement par la narine gauche du sang mélangé indiscutablement à du liquide céphalo-rachidien.

Pas d'otorragie. La déviation très nette de la commissure labiale indique une paralysie qui n'intéresse que le facial inférieur à gauche. Il y a de la contraction musculaire générale. Bradycardie très nette : Pouls à 40°, température à 37°.

P. L. : liquide franchement hémorragique, pression au Claude 12, Q. positif.

Il s'agit d'une fracture de la base et plus précisément de l'étage antérieur.

Dagénan préventif : 4 gr. par jour. Désinfection rhinopharyngée intense avec de l'huile goménolée pulvérisée plusieurs fois par jour.

Du 22 au 25 le malade reste dans le même état subcomateux.

Apparition d'une ecchymose conjonctivale gauche. Troubles sphinctériens; l'incontinence vésico-rectale est totale. Pas de modifications du pouls ni de la température. P. L. : aucun renseignement complémentaire.

Du 25 au 29, amélioration très sensible. Le malade boit, la déglutition a été toujours possible. Pouls à 50, bien frappé, température normale.

Le 30 au soir, alors que tout semblait s'arranger on constate : un clocher thermique à 38°2 et une accélération proportionnelle du pouls; l'agitation réapparaît.

À l'examen plus approfondi on voit un syndrome méningé s'installer : légère raideur de la nuque, une ébauche de Kernig, contracture musculaire permanente intéressant le ventre, les membres et le cou.

On porte alors la dose de dagénan à 8 grammes par jour : soludagénan en I. M., une ampoule toutes les trois heures.

Le 1<sup>er</sup> mai 1941 : T. tombe à 37°2, mais le pouls grimpe toujours : 80.

P. L. : liquide louche. La pression est de 22, Q. positif.

Nombreux hématies. Pas de germes à l'examen direct.

Le 2 mai au matin : l'état du malade a franchement empiré. T. à 39°, pouls à 80, le syndrome méningé semble évident. P. L. : *liquide stérile*. Injection I. R. de 40 cc. de soluseptazine, soludagénan en I. M. continué et porté à 10 grammes par jour. Malgré ce traitement énergique la température monte le soir à 39°6, le pouls est à 120.

Le 3 mai au matin : chute verticale de la T. à 38°, P. à 80; malgré l'amélioration du malade on continue le traitement commencé (soludagénan et 20 cc. de soluseptazine).

Les 4, 5 et 6 mai, amélioration nette; T. au-dessous de 37°, P. à 80; néanmoins on continue les deux premiers jours le même traitement.

Le 7 mai : ascension de T. à 38°5; notons que la veille le malade n'avait pas eu son injection I. R. et qu'on a abaissé le taux de soludagénan à 6 gr. et on fait une injection I. R. de soluseptazine.

P. L. : liquide xanthochromique; cellules très altérées.

6 % de cellules réticulo-endothéliales.

Pas de germes, ni à l'examen direct, ni en culture.

Le lendemain, chute de la température.

Les 7, 8, 9 et 10 mai le malade est soumis à des doses décroissantes de soludagénan. Son état général est excellent : il parle, mange normalement, se lève; son état mental ne paraît pas altéré. Il évolue manifestement vers la guérison.

Cette observation constitue un magnifique succès à l'actif du dagénan et de la soluseptazine.

Le malade a reçu pendant 5 jours consécutifs 12 grammes par jour de ces produits et au total il en a absorbé 116 grammes.

#### OBSERVATION inédite

(Docteur COURTY et Docteur EUJALBERT,  
Service de M. le Professeur BOULARAN.)

Méningite traumatique par fracture du crâne au 12<sup>e</sup> jour. Traitée par sulfamide. Guérison.

Malade âgé de 22 ans. Chute de bicyclette. Pas de signes cliniques de fracture. Pas de perte de connaissance, pas d'hémorragie. *Pas de dagénan préventif.*

P. L. : liquide sanglant. Examen fait en ville.

Hospitalisé le 10 février 1941, salle Saint-Pierre, lit n° 12.

Aucun signe clinique de fracture du crâne.

Radiographie : fracture de la voûte paramédiane droite.

Mis en observation pour trois semaines; repôs au lit, suivant la technique du service.

Pas de sulfamide préventif.

Au 12<sup>e</sup> jour, clocher thermique : 40°, céphalée, vo-

missemments, raideur de la nuque, ébauche de Kernig. Obnubilation, malade très abattu, faciès vultueux.

P. L. : liquide louche.

Examen cytologique : polynucléaires altérés.

Examen bactériologique : pas de germes.

Traitement : dagénan per os : 12 comprimés toutes les 3 heures; soludagénan I. M. : 4 injections toutes les 6 heures soluseptazine I. R. : 0 gr. 85, soit 11 gr. par jour.

Le lendemain, P. L. : diminution des polys, pas de germes; même traitement.

Le jour suivant : P. L., disparition complète des polys, il persiste quelques mononucléaires, lymphocytes et grands macrophages.

Disparition des vomissements, le malade se sent mieux, plus de céphalée. Persistance de raideur de la nuque. Les doses de sulfamides sont ramenées à 10 gr. au 3<sup>e</sup> jour, 8 gr. au 5<sup>e</sup> jour; 6 gr. au 10<sup>e</sup> jour.

|                             |   |                  |   |        |
|-----------------------------|---|------------------|---|--------|
| Dose totale par triple voie | { | Buccale : 56 gr. | } | 86 gr. |
|                             |   | I. M. : 24 gr.   |   |        |
|                             |   | I. R. : 6 gr.    |   |        |

A ce moment, accidents d'intolérance : cyanose du visage et des extrémités, dyspnée.

Arrêt des sulfamides, sérum glucosé I. V.

Les signes cliniques de méningite ont disparu.

P. L. : liquide clair, quelques rares lymphocytes.

La guérison est obtenue 10 jours après ces accidents, soit 20 jours après le début de la méningite.

T. 37° depuis 8 jours; pouls 80. Disparition complète des signes fonctionnels et physiques.

Dernière P. L. : liquide normal.

---

## Conclusion

---

Il est vrai que l'étiologie des méningites puriformes aseptiques demande des éclaircissements importants.

Il est vrai aussi que le problème de la pathogénie n'est pas encore résolu, quoique sa solution aurait contribué beaucoup à l'institution d'un traitement probablement plus rationnel.

Nous avons indiqué d'une façon générale les produits employés, leur mode et voie d'administration. Malgré cela le clinicien garde son entière liberté de choix; l'arme dont il sait le mieux se servir lui donnera certainement les meilleurs résultats.

Nous partageons tout le plaisir de voir les résultats cliniques à peu près concordants; c'est sans doute la meilleure preuve de la réelle efficacité de la sulfamidothérapie. Les incidents et accidents, nous savons aujourd'hui, ou les prévenir ou une fois déclarés, les faire disparaître.

Rien d'étonnant que le pronostic d'une des affections les plus graves que la médecine connaisse se soit amélioré d'une manière aussi radicale.

Néanmoins, bien des progrès ont déjà été faits dans les considérations sur le mécanisme intime d'action des sulfamides; bien sûr il reste encore un grand chemin à parcourir.

Arrivé à la fin de ce travail, il nous paraît que le médecin peut envisager la thérapeutique sulfamidée

dans les méningites post-traumatiques avec un certain réconfort, une satisfaction qui est difficile à exprimer et avec un cœur beaucoup plus léger qu'il y a 6 ou 7 ans.

Méningite traumatique, affection toujours sérieuse ne signifie plus pour nous catastrophe. Certes elle demande au clinicien de suivre très attentivement et minutieusement l'évolution constante du syndrome, mais il le fait aujourd'hui avec un calme justifié, car l'arme puissante de la sulfamidothérapie, conduite suivant les règles ci-dessus exprimées, amène dans l'immense majorité des cas une heureuse guérison.

Nous terminerons cette thèse par ces quelques phrases de M. DOMAGK, parues le 31 octobre 1936 dans la revue *Die Klinische Wochenschrift* :

« Les travaux faits sur la chimiothérapie des infections bactériennes ne sont à mon avis qu'au seuil de leur développement. J'espère qu'un très grand nombre de savants se consacrera encore à ces problèmes. Ce domaine me paraît extraordinairement riche en perspectives nouvelles, à condition qu'un nombre suffisant de savants entreprenne avec assez de foi et de persévérance l'étude intensive des problèmes encore irrésolus qui se posent à nous. »

Toulouse, juin 1942.

---

VU : *Le Président de la Thèse,*  
MIGINIAC.

VU : *Le Doyen,*  
P. GORSE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 22 juin 1942

*Le Recteur,*  
*Président du Conseil de l'Université,*  
R. DELTHEIL.

## Bibliographie

---

- AUBRY. — La sulfamidothérapie dans les complications des otites. *Presse Médicale*, 8 janvier 1941.
- BACHET (Gabriel). — Traitement des épanchements purulents (pleurésies et méningites) à streptocoques, par les sulfamides chez l'enfant. *Thèse*, Lyon, 1941.
- BLOCH (André) et HOFFMANN. — Méningite traumatique guérie par les sulfamides. *Société de Laryngologie des Hôpitaux de Paris*, N<sup>os</sup> 1-2, p. 69, 1940.
- BREMOND (M.), MASSON (A.) et GALLION (J.). — Sur un cas de méningite otogène. *Société d'Oto-Neuro-Ophtalmologie du Sud-Est*, 29 avril 1939.
- CASANOVA (Jean). — Contribution à l'étude pharmacodynamique de quelques sulfamides administrés par voie sous-occipitale.
- CZAJKOWSKI (Ignace). — Acquisitions récentes cliniques et expérimentales de la sulfamidothérapie. Paris, 1939.
- DAVEL (J.). — Streptococcie traumatic meningitis in South. Africa. *Med. Journ.*, juin 1937, p. 409.
- DIEULAFÉ (R.). — Méningite purulente après fracture du frontal, guérie par les sulfamides. *Toulouse Médical*, juin 1941.
- La sulfamidothérapie complément de la Chirurgie. *Toulouse Médical*, février 1942.

- DIGONNET. — Traitement de la méningite streptococcique expérimentale du lapin par certains dérivés organiques du soufre. *Soc. de Biol.*, s. du 4 nov. 1939, in *C. R.* n° 5, t. 10, 1939, pp. 409-411.
- DOMAGK (Gerhard). — Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. Aus des Forschungslaboratorien der I. G. Farbenindustrie A. G. Werk Elberfeld. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, N° 7, 15 nov. 1935.
- Chemotherapie der Streptokokken Infektionen. *Klinische Wochenschrift*, N° 44, 31 oct. 1936.
- Weitere Untersuchungen über die chemotherapeutische Wirkung sulfonamidhaltiger Verbindung bei bakteriellen Infektionen. *Klinische Wochenschrift*, N° 41, 9 oct. 1940.
- DUREL (Pierre). — Thérapeutique sulfamidée. *Librairie J.-R. Baillière et fils*, Paris 1940.
- FLORIS et M<sup>me</sup> SALMA (J.). — Contribution à l'étude du traitement des méningites suppurées traumatiques par les sulfamides. *Thèse*, Montpellier, 1941.
- FOURNEAU (J.) et M<sup>me</sup> TREFOUEL, NITTI et BOVET. — Rapport entre la constitution chimique et l'activité thérapeutique antimicrobienne des dérivés organiques du soufre, phénylsulfamide, diphénylsulfones, diphénylsulfure. *Acad. Méd.*, 5 oct. 1937, Bul. CXVII, p. 210.
- FOURNEAU. — Introduction à la chimiothérapie antibactérienne par les dérivés organiques du soufre. *Ann. Méd. Chir.*, N° 3, mai 1938.
- Résultats acquis dans le domaine de la chimiothérapie antibactérienne. *Inst. Pasteur*, Paris, 27, 28 et 29 oct. 1939.
- FUZIÈRES et FASSIVETTE. — Accidents paralytiques dus à l'injection intrarachidienne de soludagénan. *Soc. des Sc. Méd. de Montpellier, Sect. de Chirurgie*, 21 février 1941.
- GERNEZ, RIEUX et HURIEZ. — La sulfamidothérapie des méningites à streptocoques. *Paris Médical*, N° 27, 10 juillet 1941.

- GOSSET (Jean). — Sulfamides et chirurgie d'urgence. *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, An. 17, N° 9, 1<sup>er</sup> mai 1941.
- GROSBOIS (Bertrand). — A propos du traitement des méningites traumatiques par les composés sulfamidés. *Thèse*, Montpellier, 1940.
- HUBERT et GIRARD. — La médication sulfamidée dans deux cas de méningite puriforme aseptique, dont l'un avec œdème cérébral aigu. *Soc. d'O.-R.-L. de Paris*, 16 novembre 1938.
- JANBON (M.), PATONNAS (J.) et M<sup>lle</sup> GIRARD (M.). — Méningite pneumococcique post-traumatique, échec de la sulfamidothérapie.
- JANBON (M.), BOSC (R.) et CARBASSE (R.). — Méningite méningococcique post-traumatique.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et SARRAU. — Dosage systématique de la sulfamido-pyridine et du sulfamidothiazol de la moelle sternale, le sang, le L. C. R. et les urines. Constance de la rétention tissulaire et l'intérêt du déblocage.  
Tous les trois dans : *Soc. de Méd. Biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, 6 juin 1941.
- KLEE und H. RÖMER. — Prontosil bei Streptokokken-erkrankungen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 15 nov. 1935.
- LAVILLE (M.). — A propos des composés sulfamidés. *Soc. de Médecine de Paris*, 24 mai 1941.
- LEGRAND (R.) et BRETON (A.). — Vieillesse et sulfamidothérapie. L'importance de l'âge en posologie. *Gazette des Hôpitaux*, An. 114, N°s 69-70, 27-30 août 1940.
- LEGROUX (R.) et NITTI (F.). — Etudes de laboratoire sur l'action antibactérienne du 1162 F, p. aminophénylsulfamide. *Mém. de l'Acad. de Chir.*, 25-26-27, Paris, séance du 13 nov. 1940.
- LEGROUX (René). — Chimio-prévention expérimentale de l'infection des plaies de guerre. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 20 mai 1941.

- LENORMANT (Charles). — Sur l'emploi des corps sulfamidés dans le traitement des lésions traumatiques. *Acad. de Chir.*, séance du 18 décembre 1940.
- Sur les applications de la sulfamidothérapie en chirurgie. *Bull. de l'Ac. de Médecine*, séance du 20 mai 1941.
- LENORMAND et WILMOTH. — Applications des sulfamides en chirurgie. *Revue de Chir.*, An. 60, janvier-mars 1941.
- LEVADITI et VAISMAN. — Activité du 1162 F sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. *C. R. de l'Ac. de Sc.*, 1935, t. 200, p. 1694.
- LEVADITI. — Le passé, le présent et l'avenir de la chimiothérapie des maladies microbiennes. *Presse Médicale*, 13 avril 1938.
- Phénomène de Woods et azoïques sulfamidés. *Soc. de Biol.*, 26 juillet 1941.
- LEVADITI et R. PERRAULT. — Mécanisme d'action des sulfamides, des sulfones et des sulfoxydes. Phénomène de Woods. *Soc. de Biol.*, 12 juillet 1941.
- Mode d'action des sulfamides. *Presse Médicale*, 16 déc. 1941.
- LECKWOOD (John), Helen M. LYNCH. — Etudes sur le mécanisme de l'action de la sulfamide. *The Journal American Medical Association*, vol. 114, n° 11, 16 mars 1940.
- LOMBARD et M<sup>me</sup> S. MONDZAIN-LEMAIRE. — Méningite aiguë, septique, post-traumatique. Traitement par la sulfamidochrysoïdine. Guérison. *Mém. de l'Acad. de Chir.*, déc. du 15 jun 1938.
- LWOFF, NITTI, TREFOUËL. — Recherches sur les sulfamides et anti-sulfamides. *Ann. de l'Inst. Pasteur*; t. 67, n° 1, juillet 1941.
- Recherches sur les sulfamides et antisulfamides. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, T. 67, n° 3, sept. 1941.
- MARTIN et BOURCART. — A propos de l'article de MM. Legrand, Breton et M<sup>me</sup> Bar; vieillesse et sul-

- famidothérapie. *Gazette des Hôpitaux Civils et Militaires*. Ann. 114, n<sup>os</sup> 83-84; 15-18 oct. 1941.
- MATTI, NITTI, MOREL et LWOFF. — L'action de la pyridine  $\beta$ -sulfamide considérée en raison de son analogie de constitution avec la nicotinamide. 10 *Ann. de l'Inst. Pasteur*. T. 67, n<sup>o</sup> 4, oct. 1941.
- MAY, LÉMIERRE et WEIL. — Reprise de la discussion sur les sulfamides. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 12 avril 1940.
- MIGINIAC, BAUDET et PINEL. — Un cas de méningite post-traumatique guéri par le dagénan. *Société de Chirurgie de Toulouse*, juin 1941.
- MONOD (Robert) et G. BOUDIN. — Action du traitement sulfamidé sur l'évolution de quatre cas de méningites traumatiques. *Acad. de Chir.*, n<sup>os</sup> 25, 26, 27; Sec. 23 oct. 1940.
- NITTI (F.) et D. BOVET. — Activité du 1162 F sur les infections streptococciques expérimentales. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1935, t. 119, p. 1277.
- NOUAILLE, PAUL (Auguste). — Contribution à l'étude du passage du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien. Intérêt des injections du sulfamide par voie rachidienne dans le traitement des méningites purulentes. *Thèse*, Paris, 1939.
- NOVAIL (Paul), Alger. — Méningite à staphylocoques dorés post-traumatique guérie par le sulfathiozol non méthylé ou 2090 R. P. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 20 mars 1942.
- OMBREDANNE (M.). — Observation d'une méningite à streptocoques apparue chez un enfant de 9 ans après mastéidectomie bilatérale. 43<sup>e</sup> Congrès français d'O. R. L. *Presse Médicale*, 16 nov. 1938.
- PAUL, M<sup>lle</sup> AUDY. — Les sulfamides dans les différentes infections et spécialement dans les méningites streptococciques. *Thèse*, Strasbourg, 1941.
- PIERRET et L. CHRISTAENS. — Méningite purulente guérie par injection intra-rachidienne de 1162 F. *Soc. de Méd. du Nord*, 24/111, 1939.

- PINARD (M.) et J.-R. MADURO. — Un cas de méningite streptococcique otogène post-opératoire guérie par le traitement sulfamidé. *Soc. de Laryng. des Hôp. de Paris*, 22/III, 1938.
- PIQUET (M.). — Labyrinthite post-opératoire et méningite traitées par les sulfamides et la trépanation labyrinthique. *Soc. de Laryng. des Hôpitaux de Paris*, 19/VI, 1939.
- RAYMON GARCIN et JEAN (Guillaume). — Sur l'intérêt de l'association systématique du traitement sulfamidé préventif au traitement chirurgical précoce des plaies cranio-cérébrales par projectiles de guerre. *Acad. de Chir.* Séance du 13 novembre 1940.
- REVEL (L.) et M. PICARD. — A propos d'un cas très grave de méningite à pneumocoques guéri par les sulfamides. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 16 déc. 1941.
- RICARD, LARGET et GIRAUD. — Méningite à streptococque hémolytique post-traumatique guéri par association d'un traitement chimiothérapique et sérothérapique. *Soc. de Méd. Milit. fr.*, juin 1938.
- ROGER, CORNIL, PAILLAS et FOURNIER. — Sulfamides et système nerveux. *Marseille Médical*, n° 13, 1<sup>er</sup> oct. 1941.
- RUDLER (J.-C.). — Méningo encéphalite traumatique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 15.962.
- SABLET (Maurice). — L'action bactéricide des sulfamides in vitro et in vivo. Applications pratiques en chirurgie de guerre. *Thèse*, Paris, 1940.
- STIEGLITZ EGON. — Contribution à l'étude des accidents dus aux sulfamides. *Thèse*, Paris, 1939.
- TIXIER. — A propos du procès-verbal sur les méningites cérébro-spinales traumatiques. *Lyon-Chirurgical*. T. 36, n° 5, 1939-40.
- TREFOUËL, NITTI et BOVET. — Activité de 1162 F sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. *Soc. de Biol.* Séance du 23 nov. 1935, in C. R., t. 120, n° 36, p. 756.

TREFOEL (Jacques). — Quelques principes théoriques de l'emploi de sulfamide en chirurgie. *Mém. de l'Acad. de Chir.*, 25, 26, 27, Paris. Séance du 13 nov. 1940.

— Les sulfamides, chimie et pharmacologie. *Bull. de l'Acad. de Méd.* Séance du 20/V 1941.

TROMPETER. — Etude de quelques cas chirurgicaux, traités par la chimiothérapie. *Paris*, 1939.

VINCENT-KLEIN. — Expériences actuelles de la sulfamidothérapie dans les services de neuro-chirurgie à la Pitié de Paris, 1941.

WERTHEIMER et HUTINEL. — A propos des méningites post-traumatiques dans les fractures de la base du crâne. *Lyon Chir.* 1939-40, t. 36, n° 4.

---

Vu les événements nous regrettons beaucoup de ne pas pouvoir consulter les ouvrages suivants qui auraient certainement pu nous apporter de précieuses indications concernant le sujet de cette thèse.

DOMAGK. — Bases expérimentales de la chimiothérapie des infections bactériennes par les sulfamides et leurs dérivés. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, n° 2, 12 janvier 1940.

DEMARUS (V.). — Chimiothérapie des maladies infectieuses. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, n° 8, 23 février 1940.

HARVIER et PERRAULT. — La thérapeutique en 1941.

HSIA. — Chimiothérapie de l'infection expérimentale à bacille de Friedlander par dérivés des sulfamides. *Deutsche Med. Woch.*, n° 12, mars 1941.

HUEBNER. — Théorie de la chimiothérapie par les sulfamides. *Deutsche Med. Woch.*, août 1940.

KIRSCHNER. — Nouvelles données sur le traitement de la méningite par l'albucide.

KUHLMAN. — Pathogénie de la méningite « aseptique ». *Klinische Wochenschrift*, An. 20 4/1, 1941.

- MAGEN. — Traitement de la méningite par la sulfapyridine sodique (embasium) et sur l'importance des données du laboratoire pour le pronostic de la maladie. *Klinische Wochenschrift*, p. 119, 4/1, 1941.
- MARX. — Mécanisme d'action des sulfamides. *Klinische Woch*, p. 1107, 28 sept. 1940.
- PAEDERBACH. — Lésion du crâne, fistule rachidienne, méningite pneumococcique; guérison (dagénan). *Nederlandsch. Tijdschrift voor Geneeskunde*, n° 24, 14 juin 1941.
- RAVINA. — L'année thérapeutique, médication et procédés nouveau, 1940.
- SCHNEIDER. — Chimiothérapie moderne en chirurgie et ses conditions topographiques. *Medizinische Klinik*, n° 15, 11 avril 1941.
- S'NGER. — Contribution au traitement de la méningite pneumococcique. *Wiener Klinische Wochenschrift*, n° 26, 27 juin 1941.
- THUREL (R.). — Traumatismes cranio-cérébraux. Paris, 1941. Masson, édit.
- VONKENNEL UND KIMMIG. — Expériences et recherches sur les nouveaux sulfamides. *Klinische Wochenschrift*. An. 20 Nrl, 4/1 1941.
- WEZEL. — Action de quelques sulfamides sur l'agglutination du sang et observation sur leur activité clinique. *Klinische Woch*, n° 22, 1<sup>er</sup> juin 1940.
- WURM. — Revue de la littérature mondiale sur les résultats obtenus jusqu'à aujourd'hui par la sulfamido pyridine. *Deutsch. méd. Woch.*, n° 2, 12 janvier 1940.
-



IMPRIMERIE TOULOUSAINE  
RAOUL LION

2, rue Romiguières, Toulouse



